FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE N° 988

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Philippe ALBERNHE

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 25 février 1939 à NIMES (Gard)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PRONOSTIC DE LA MALADIE D'OSLER

Etude basée sur 102 malades traités à l'Hôpital de l'Institut Pasteur de 1944 à 1966.

Président : Monsieur LENEGRE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Philippe ALBERNHE

Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Né le 25 février 1939 à NIMES (Gard)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PRONOSTIC DE LA MALADIE D'OSLER

Etude basée sur 102 malades traités à l'Hôpital de l'Institut Pasteur de 1944 à 1966.

Président : Monsieur LENEGRE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026
https://archive.org/details/IA41544319_0016

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYBOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme

Qu'elle trouve ici l'expression
de mon infinie tendresse.

A mon Père

Qui m'a toujours prodigué de sages conseils
et encouragé par son exemple.
Avec ma très profonde affection.

A ma Mère

Dont le dévouement est sans limite.
Avec ma très profonde affection.

A mes Soeurs,

A mes Beaux-Frères et l'ami de mon enfance,

A mes Neveux,

A mon Beau-Père et ma Belle-Mère,

A mes Grands Parents,

A la mémoire de mes Grands-Pères,

Le Docteur Philippe LAPEYRE
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1914-18

Paul ALBERNHE

tous les deux enlevés trop tôt
à l'affection des leurs.

A toute ma Famille,

Avec toute mon affection.

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur LENEGRE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Boucicaut
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
de bien vouloir présider notre thèse.

En témoignage de notre profonde
reconnaissance et de notre respectueux
attachement.

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ET

DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Médecin chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

En témoignage de notre reconnaissance
pour le bienveillant intérêt avec lequel
il nous a guidé dans notre travail
et pour sa grande sollicitude jamais
démentie, au cours de nos années d'internat
passées dans son service.

A Monsieur le Docteur A. de LAVEDAN de CASAUBON

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a toujours témoigné une grande
et affectueuse bienveillance
dans son enseignement.

Qu'il veuille bien accepter l'assurance
de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Bernard SUREAU
Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de nos respectueux sentiments.

A Monsieur le Docteur Louis MARTIN
Médecin assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Qui a contribué à l'inspiration de ce travail
et nous a aidé de ses conseils éclairés.
Avec notre grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean BERROD
Médecin assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

En témoignage de notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Yves CHABBERT
Chef de laboratoire de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Qui nous a aidé dans l'élaboration
de ce travail. Avec tous nos vifs
remerciements.

A mes camarades d'Internat,
Aux soeurs de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

En hommage à leur dévouement.

INTRODUCTION

I - MORTALITE GLOBALE ET GENERALITES

- Généralités
- La fréquence des Osler
- La relation avec le sexe et l'âge
- La relation avec le souffle cardiaque
- La porte d'entrée de l'infection.

II - MORTALITE PRECOCE

a - La variété du streptocoque est-elle un élément de pronostic ?

b - Incidence du traitement sur la mortalité précoce.

c - Intérêt pour la bonne conduite du traitement du laboratoire

- Pouvoir bactériostatique et pouvoir bactéricide des antibiotiques
- L'association Pénicillin-Streptomycine
- Cas des endocardites à hémoculture négative.
- Les autres associations
- Conclusion.

d - De quoi meurent les malades ?
1) rarement de l'infection
2) L'insuffisance cardiaque est, de loin, la cause principale de la mort.

e - Incidence du retard apporté à l'institution du traitement dans la mortalité précoce.

f - Signes permettant de faire un diagnostic précoce et par suite d'améliorer le diagnostic.

III - MORTALITE TARDIVE

A - Etude de la mortalité tardive basée sur les tranches de survie

B - Incidence du retard apporté au traitement sur la mortalité tardive

C - Récidives

D - Nature du décès

E - Etat actuel de nos anciens malades

CONCLUSIONS.

I N T R O D U C T I O N

Avant l'avènement de l'antibiothérapie, la maladie d'OSLER était absolument fatale. Depuis l'utilisation de la pénicilline, son pronostic s'est transformé. La guérison est devenue une possibilité.

Faut-il en conclure qu'aujourd'hui la maladie d'Osler soit une infection bénigne ? Nous ne le pensons pas.

La plupart des auteurs sont d'accord pour donner au bout de 5 ans un taux de mortalité de 39 %.

. MORGAN la situe aux environs de 31 %

. RABINOVICH à 57 %.

Quant à nous, c'est en nous basant sur une statistique importante, portant sur plus de 100 cas traités et suivis depuis 1944, à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, que nous avons tâché de nous faire une opinion sur le pronostic de cette maladie.

*
* *

Nous avons pu réaliser ce travail grâce au Docteur Louis MARTIN qui nous a inspiré ce sujet de thèse, et grâce à l'obligeance de notre Maître, le Docteur René MARTIN, qui a bien voulu mettre à notre disposition son abondante documentation et nous guider, nous conseiller dans ce travail. Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

*
* *

Au lendemain de la guerre, en 1945, l'Hôpital PASTEUR fut l'un des trois établissements parisiens à être doté de pénicilline, produit fort rare alors. Employée pour traiter des malades atteints de maladie d'OSLER, elle enregistrait ses premiers succès et dès janvier 1946, R. MARTIN, B. SUREAU et leurs collaborateurs pouvaient publier la première statistique française portant sur 8 malades traités et guéris par la pénicilline.

Depuis cette époque, il ne s'est pas écoulé d'année où, dans le service de l'Hôpital Pasteur, des endocardites malignes n'aient été soignées.

QUE SONT DEVENUS CES MALADES ?

C'est ce que nous avons cherché à préciser.

Cette recherche n'était pas facile ! Comment retrouver la trace de nos malades après tant d'années ?

La plupart avaient perdu tout contact avec notre Hôpital, et pour un certain nombre, plus de vingt ans s'étaient écoulés depuis leur endocardite. L'adresse que nous avions, et parfois pour les femmes, l'identité, n'étaient plus les mêmes. D'autres étaient morts de vieillesse ou d'une affection n'ayant aucun rapport avec la maladie d'Osler.

Nous avons dû écrire à leur famille, aux employeurs, aux mairies, à leurs médecins.

Souvent nous nous sommes déplacés pour interroger leurs voisins.

Après de longues recherches, sur 102 malades traités depuis 1944 à l'Hôpital Pasteur, nous avons retrouvé 94 malades.

C'est en se basant sur ce chiffre, non négligeable, que nous avons pu entreprendre ce travail qui fait aujourd'hui l'objet de notre thèse.

Si en 1957, René MARTIN et ses collaborateurs, dans un rapport au XXXIème Congrès de Médecine de Paris, intitulé "Intérêt et valeur du laboraoitre dans la conduite du traitement de l'endocardite subaiguë à streptocoque" faisaient état de 81 observations, un bon nombre d'entre elles concernait des malades soignés dans d'autres services parisiens ou de province et dont seule la souche avait été étudiée à Pasteur.

Dans notre travail, nous n'avons retenu que les malades ayant été entièrement traités à l'Hôpital Pasteur.

Nous avons pu mener à bien notre tâche grâce aux observations retrouvées dans les archives de l'Hôpital et grâce au questionnaire que nous avions adressé à tous nos anciens malades.

94 réponses nous furent retournées sur les 102 que nous avions envoyées. Elles provenaient soit du malade, d'un membre de sa famille, ou du médecin traitant.

Dans les lignes qui suivent, nous avons reproduit intégralement le texte que nous avons adressé à nos anciens malades :

NOM :

PRENOM :

AGE :

Année d'hospitalisation à l'Hôpital Pasteur :

I - Avez-vous eu des crises de rhumatisme articulaire aigu ? oui - non(1)

A quel âge ? ..... (2)

II - Etiez-vous porteur d'un souffle cardiaque ? oui-non (1)

- A quel âge a-t-il été dépisté ? ..... (2)
- Lequel :
  - . insuffisance mitrale ? oui - non (1)
  - . insuffisance aortique ? oui - non (1)
  - . maladie congénitale .
    - canal artériel : oui - non (1)
    - aorte bicuspide : oui - non (1)
    - communication interventriculaire : oui - non (1)
    - tétralogie : oui - non (1)
    - autre souffle ? ..... (2)

III - A la suite de quelle maladie a-t-on posé le diagnostic de maladie d'Osler ?

- infections des voies respiratoires supérieures ? oui - non (1)
- sinusite ? oui - non (1)
- furoncle ? oui - non (1)

- anthrax ? oui - non (1)
- infection génitale ? oui - non (1)
- infection dentaire ? oui - non (1)
- autres maladies ? ..... (2)

IV - Quels signes présentiez-vous alors ?

- fatigue oui - non (1)
- amaigrissement oui - non (1)
- manque d'appétit oui - non (1)
- fièvre oui - non (1)
- douleurs musculaires oui - non (1)
- douleurs articulaires oui-non (1)
- autres signes ..... (2)

V - Le traitement a-t-il été institué immédiatement ? oui - non (1)
Combien de temps après le début de la maladie ? ..... (2)

VI - Depuis votre hospitalisation à Pasteur :

- êtes-vous régulièrement suivi ? oui - non (1)
- dans un hôpital ? oui - non (1)
- lequel ? .....(2)
- par un médecin traitant ? oui - non (1)
  nom, adresse ..... (2)
- avez-vous été à nouveau hospitalisé ? oui - non (1)
  . pour quelles raisons ? ..... (2)
  . pour une rechute ? .....(2)
  . autre cause ? ..... (2)
- quel est votre état de santé ? (2)
- suivez-vous un traitement ? oui - non (1)
  . lequel ? ..... (2)
- quel mode de vie menez-vous ? (2)
- avez-vous été obligé de diminuer vos activités ? (2)
- présentez-vous un essoufflement ? oui - non (1)
  . au repos ? oui - non (1)
  . à l'effort ? oui - non (1)
  . en position allongée ? oui - non (1)

- Avez-vous une toux persistante ? oui - non (1)
- Ressentez-vous des douleurs dans la région cardiaque ? oui -non (1)
- Avez-vous les chevilles enflées ? oui - non (1)
- Avez-vous des remarques personnelles à faire ? (2)

VII - Au cas où vous ne pourriez répondre à toutes les questions, renvoyez-moi le questionnaire même incomplet, ou demandez à votre médecin de bien vouloir le compléter. Merci d'avance.

*
* *

A - Pour répondre aux questions :
(1) entourer la réponse exacte
(2) préciser.

B - Exemples :
(1) Avez-vous eu des crises de rhumatisme articulaire aigu .
(oui) - non. Dans l'affirmative, vous entourez le oui.

(2) A quel âge ? : 20 ans.
Autre souffle : rétrécissement mitral.

*
* *

Grâce à tous ces renseignements, joints à ceux de leur dossier, nous avons pu nous faire une opinion sur le pronostic de cette maladie.

*
* *

TABLE

	Année d'hospitalisation	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953
SEXE MASCULIN	Répartition des malades en fonction : - de l'année d'hospitalisation - de leur âge	17 †3m.	17 * 36 †15A. 51 (BP) 50 †6J. 49 †10A 52 †6m. 18 (BP)	32 †4A 53 (BP) 30 (BP) 49 †9m. 25 †1A. 61 *	21 †12A. 55 †19A. 29 †18A.	13 †15A. 63 (BP)	64 †13A. 37 †7A.	53 * 36 (BP)		54 †1m. 46 †7A.	50 †1
	Nombre de malades traités Nombre de malades morts Nombre de malades guéris	1 1	7 4 (2) *	6 3 (2) *	3 3	2 1 (1)	2 2	2 (1) *		2 2	1
SEXE FEMININ	Répartition des malades en fonction : - de l'année d'hospitalisation - de leur âge		26 (BP) 25 †5J. 31 †19A.	24 * 32 *	44 18J. 33 *		29 (BP)	41 (BP)	29 (BP)	20 (BP) 63 †10A. 73 †3A. 62 †3A. 45 (BP) 23 (BP)	57 (BP)
	Nombre de malades traités Nombre de malades morts Nombre de malades guéris		3 2 (1)	2 * *	2 1 *		1 (1)	1 (1)	1 (1)	6 3 (3)	1 (1)
TABLEAU RECAPITULATIF	Nombre de malades traités	1	10	8	5	2	3	3	1	8	2
	Nombre de malades morts Nombre de malades guéris Nombre de malades non suivis	1	6 (3) 1	3 (2) 3	4 1	1 (1)	2 (1)	(2) 1	(1)	5 (3)	1 (1)

TABLEAU RECAPITULATIF
DE L'ANNEE

Dans chaque colonne
- le 1er chiffre correspond à l'âge
- (BP) = bien portant.
- † malades décédés suivis de leur hospitalisation
- * malades non suivis.

	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	Total
	28 †18J. 69 †1½A	36 †10½m. 64 †1m.	72 †3A.	59 BP 49 BP 63 †2m.	64 BP 28 BP 67 †4A.	58 * 45 BP 37 BP 53 †2A. 28 BP	50 BP	35 †4J. 48 BP 56 BP 42 †8m. 53 †11J.	44 BP 66 BP 50 BP 37 †6J. 63 BP 26 BP	36 BP	66 BP 67 BP 62 BP 48 BP 64 BP 35 BP 49 BP	
	2 2	2 2	1 1	3 1 2	3 1 2	5 1 3 *	1 1	5 3 2	6 1 5	1 1	7 7	63 29 30 + 4 *
			28 BP	35 †3A.	37 BP 21 †10J.	25 BP 63 †5A.	39 †6m.	49 BP 17 BP	29 BP 27 BP 6 BP 33 BP 28 *	25 BP	25 BP 64 †1m. 57 BP 32 BP	
			1 1	1 1	2 1 1	2 1 1	1 1	2 2	5 4 *	1 1	4 1 3	39 12 23 + 4 *
	2	2	2	4	5	7	2	7	11	2	11	102
	2	2	1 1	2 2	2 3	2 4 1	1 1	3 4	1 9 1	2	1 10	41 53 8 *

EN FONCTION
ION

ment de son hospitalisation.

, mois ou années écoulés

Dans ce travail, notre étude portera successivement sur :

I - La mortalité globale et quelques généralités

II - La mortalité précoce (moins d'un an après l'institution du traitement)

III - La mortalité tardive (plus d'un an après l'institution du traitement).

Notre statistique englobe uniquement les maladies d'Osler à streptocoque; les cas d'endocardites bactériennes dues à d'autres germes (staphylocoque, pyocyanique, entérobactérie) traités dans le Service n'étant pas assez nombreux pour en tirer des conclusions, sauf toutefois, qu'elles sont toujours d'un pronostic beaucoup plus grave.

Spécialisés dans les maladies infectieuses, nous n'avons nullement envisagé l'aspect cardiologique du problème. Nous nous sommes contentés, en terminant, d'insister sur la nécessité absolue pour ces malades, une fois guéris de leur infection, de consulter un cardiologue.

I - MORTALITE GLOBALE ET GENERALITES

a) Généralités

Nous avons présenté dans un tableau général (n° 1) les 102 cas d'Osler répartis en fonction de l'année de leur hospitalisation et de leur sexe.

Pour chaque sujet, nous avons indiqué leur âge au moment de leur maladie et leur état actuel (B.P. = bien portant, + = mort après x jours, mois ou années après le début du traitement).

Nous avons signalé par un astérisque les huit malades (4 hommes et 4 femmes) qui n'ont pas répondu à notre questionnaire.

De ce tableau, les résultats bruts se dégagent ainsi :

- sur 102 malades, 8 n'ont pas répondu au questionnaire et nous ignorons ce qu'ils sont devenus.
- sur les 94 suivis, 53 sont aujourd'hui encore en vie et 41 sont morts. D'où une mortalité globale de 43,6 %.

	<5ans	5 à10	10à15	15à20	20à25	25à30	30à35	35à 40	40à45	45à50	50à55	55à60	60	Total
HOMMES														
Nb de malades	-	-	1	3	2	5	6	6	3	11	6	4	16	63
Décédés	-	-	1	1	1	1	4	1	2	4	5	2	7	29
Guéris	-	-	-	2	1	4	2	5	1	7	1	2	9	34
FEMMES														
Nb de malades	-	2	-	2	7	8	5	2	3	1	1	2	6	39
Décédés	-	-	-	-	1	1	-	2	1	-	1	-	6	12
Guéris	-	2	-	2	6	7	5	-	2	1	-	2	-	27
Nombre de malades dont l'âge était supérieur à 50 ans :											7	6	22	35
Etant décédés											6	2	13	21
Ayant guéri											1	4	9	14

T A B L E A U 2

REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE

Cette statistique qui porte sur plus de 20 ans est sujette à de nombreuses critiques et sa valeur est bien relative. Nous y reviendrons en étudiant la mortalité tardive.

b) La fréquence des Osler

Le nombre des malades traités à l'hôpital de l'Institut Pasteur varie suivant les années; la moyenne sur 22 ans est de 4 cas par an. Durant la même période, RABINOVICH a pu établir dans une étude portant sur 337 cas traités de 1924 à 1963, que la fréquence des Osler paraît stationnaire et que dans les University of Iowa Hospitals, elle est voisine de 10 Oslers par an.

c) La relation avec le sexe et l'âge

- Du tableau n° 2, il ressort que la maladie d'Osler semble plus souvent observée chez l'homme que chez la femme (63 hommes pour 39 femmes).

- La fréquence chez les gens âgés paraît également plus grande. Sur 102 malades, 35 avaient dépassé la cinquantaine. Dans une statistique de CUMMING et Coll. sur 55 malades, 18 avaient plus de 50 ans. De même, ANDERSON et STAFFURTH, HARTMANN et MAYERS, avaient souligné ce fait. Enfin, la mortalité globale, fait normal, est plus élevée chez les personnes âgées (21 décès sur 35 malades). Elle semble plus élevée chez l'homme que chez la femme; point déjà signalé par RABINOVICH.

d) La relation avec le souffle cardiaque

De nos observations se dégage également le fait que tous les sujets ayant un souffle cardiaque peuvent présenter une maladie d'Osler.

L'insuffisance mitrale et aortique étant, sans conteste, la plus fréquente des cardiopathies, les chiffres respectifs de 47 et 19 (tableau n° 3) nous paraissent normaux.

Certains malades avaient été adressés à l'hôpital avec un diagnostic imprécis de leur cardiopathie. Durant leur hospitalisation, il n'a pas été possible de faire les explorations cardiologiques nécessaires pour préciser la nature de leur souffle. Ceci explique le nombre relativement important (14) des malades groupés dans la rubrique "autres souffles" dont les congénitaux.

T A B L E A U 3

REPARTITION DES MALADES SELON LA NATURE DE LEUR CARDIOPATHIE

NATURE DU SOUFFLE CARDIAQUE	NOMBRE DE CAS
Insuffisance mitrale	47
Insuffisance aortique	19
Maladie mitrale	2
Rétrécissement mitral prédominant	5
Rétrécissement aortique	4
Polyvalvulite	11
Autres souffles, dont les congénitaux	14

Nous avons retrouvé la notion de R.A.A. chez 56 malades seulement. Chez 15 malades, la maladie d'Osler paraissait primitive.

e) La porte d'entrée de l'infection

Elle n'a pu être décelée que dans 40 % des cas. 22 malades avaient présenté une infection des voies respiratoires supérieures, rhino-pharyngites, angines, sinusites - 15 une infection dentaire - 5 une infection uro-génitale.

Dans les autres cas, la porte d'entrée nous a complètement échappé et les premiers symptômes (habituellement simple fièvre avec fatigue générale) furent étiquetés, trop souvent à tort, "grippe banale".

Le point intéressant à retenir réside dans la fréquence des infections dentaires (15 cas sur 102 malades). Aussi, chez tous les malades atteints d'Osler, y a-t-il lieu de faire pratiquer un examen clinique et radiologique des dents. En agissant ainsi, des infections inapparentes seront mises en évidence et il est logique de penser que la porte d'entrée de l'infection qui, dans un nombre non négligeable de cas, restait imprécise, pourra être découverte. Cette fréquence des infections dentaires comporte une sanction thérapeutique : l'extraction des dents infectées ou suspectes, sous couvert d'antibiotiques, chez tous les sujets présentant un souffle cardiaque. Chez les Oslériens, on a maintenant l'habitude, à l'hôpital Pasteur, en cours de traitement, dès la chute de la température, de faire extraire toutes les dents suspectes. En agissant ainsi, on évite, pensons-nous, nombre de rechutes et de récidives.

II - MORTALITE PRECOCE

Si nous examinons le tableau n° 1, nous nous rendons compte que, sur 102 malades, 19 sont morts durant la première année, soit 18,6 % des cas. Ce pourcentage de décès reste élevé, plus faible pourtant, que celui rapporté par DORMER qui se situe à 25 % sur 82 malades. Quant à RABINOVICH, il donne pour 141 cas; 38 % de décès précoces.

La maladie d'Osler à streptocoque, malgré l'antibiothérapie, reste donc une infection d'un pronostic réservé, aussi nous a-t-il paru intéressant de tâcher de préciser les causes de cette mortalité.

TABLEAU 4

Année	VARIETE DE STREPTOCOQUES					Hémoculture
	β hémolytique	D ou entérocoque		α hémolytique (viridans)		négative
1944					90 J. P.200 Met. 1ag. †3m	
1945				mitis	77 J. P. 400 Sum. 6g. †10A.	
				mitis	26 J. P. 200 Sum 6g.	
					27 J. P. 400	
				mitis	6 J. P. 500 †6J.	
					32 J. P. 500 †6m.	
				mitis	38 J. P. 400 †19A.	
					5 J. P. 400 Met. 1ag. †5J.	
					26 J. P. 400 *	
				mitis	28 J. P. 400 Sum. 9g. R50 †15A	
					23 J. P. 200 {r. 2m. R 51-59	
1946	28 J. P1M				36 J. P. 500 † 4A.	
				mitis	44 J. P. 1M † 9 m.	
					26 J. P. 500 *	
				mitis	45 J. P. 500	
					30 J. P. 500 *	
				mitis	30 J. P. 1M †1A	
					30 J. P. 1M *	
1947	42 J. P500 †12A	fécal	32 J. P500 †18A		30 J. P. 800 † 19A.	
				mitis	18 J. P. 800 † 18J.	
					30 J. P. 800 *	
1948		fécal	30 J. P1M	mitis	30 J. P. 1M †15A.	
1949					40 J. P3M R.56 †7 A.	
					30 J. P2M	
				mitis	28 J. P2M †13A.	
1950	28 J. P2M	fécal	33 J. P1M St 1,5g. Chlo 1g. *			
		fécal	27 J. P 1,6M St 1g.			
1951		fécal	31 J. P8M St 1g.			
1952	43 J. P4M St 1g.	fécal	30 J. P2M St 1g. † 1m.	saliv.	40 J. P. 2M St 2g. † 2A.	29 J. P1M St 1g.
		fécal	30 J. P 10M St 1g. †7A		30 J. P. 1M St 1g. † 10A	
		fécal	33 J. P1M St 1g.	mitis	30 J. P. 1M St 1g. † 3A	
1953		fécal	42 J. P2M St 1g.	sang	30 J. P2M St 1g. R55 † 10A	
1954		fécal	50 J. P10M St 1g. †10A	mitis	27 J. P4M St 1,5g.	
		fécal	37 J. P6M St 1,5g.		40 J. P5M St 1,5g.	

				milis	52 J. P 40M St 1g. †2m.	
1960	40 J P50M St 1g.	fécal	20 J. P10M St 1,5g. †20 J.	milis milis	31 J. P30M St 1g. 26 J. P20M St 1g. 60 J. P40M St 1g. †4A	
1961		fécal fécal bovis fécal	32 J. P20M. St 1 g. * 36 J. P20M St 1 g. 30 J. P30M St 1 g. †2A 60 J. P20M St 1 g.	Sang. milis milis	24 J. Sp 1g. St 1g. 40 J. P30M St 1g. 38 J. P20M St 1g. †5A	
1962		fécal	30 J. P6M St 1g. †6m.	milis	28 J. P30M St 1g	
1963	4 J. P50M St 1g. †4 J.	fécal fécal fécal bovis	35 J. P30M St 1g. 15 J. P50M St 1g. †15 J. 35 J. P 8M St 1g. 30 J. P30M St 1g.	milis milis	30 J. P40M St 1g †8m. 33 J. P20M St 1g	
1964		fécal fécal bovis	30 J. P30M St 1g. 45 J. P10M St 1g 29 J. P30M St 1g R.65	milis milis Sang. milis Sang.	65 J. P30M St 1g. {48 J. Céphal. 2g. 20 J. Transcycl-IV-250mg.} * 30 J. P30M St 1g. {18 J. Céphal 10g. Kana 2g. 20 J. P30M St 1g. 35 J. P30M St 1g.	45 J. P30M St 1g 6 J. P30M St 1g †6 J. 30 J. P30M St 1g.
1965		fécal fécal	30 J. P20M St 1g. {22 J. Spontin IV 2g. 15 J. Tétra-Eryt. 3g.			
1966		fécal	30 J P30M St 1g.	milis milis Sang. Sang. Sang.	33 J. P30M St 1 g. 35 J. P30M St 1 g. 30 J. P 20M St 1 g. 28 J. P 30M St 1 g. †1m. 42 J. P 50M St 1 g. 35 J. P 20M St 1 g. 35 J. P 30M St 1 g. 40 J. P 30 M St 1 g. 31 J. P 20 M St 1g. 30 J. Tétra 2g. Eryt. 3g. St 1g.	

TABLEAU RECAPITULATIF DES 102 ENDOCARDITES

Pour chaque malade

- le 1er chiffre correspond au nombre de jours de traitement, suivi de la posologie quotidienne.
- †malades décédés suivis du nombre de jours, mois ou années écoulés, de leur hospitalisation à leur mort.
- R = récidive = 1re rechute * malades non suivis

a) La variété du streptocoque est-elle un élément de pronostic ?

Sur les 102 cas d'Osler, on a pu identifier le germe chez 97 sujets. Dans 5 cas, l'hémoculture est restée négative. Toutefois, ces patients étaient entrés dans le Service déjà soumis à un traitement intensif, nous les avons néanmoins englobés dans notre statistique, le contexte clinique et l'effet du traitement laissant peu de doutes sur la nature de l'infection (tableau n° 4).

Le tableau n° 5 montre les différentes variétés de streptocoques qui ont pu être identifiées. Nous avons juxtaposé dans ce tableau les résultats rapportés en 1957 et ceux des 97 observations actuelles. En 1957, René MARTIN et ses collaborateurs avaient fait état, en dehors de leurs propres cas, d'un nombre important de germes provenant de malades soignés en dehors du Service, dont l'étude avait été faite au laboratoire de l'Hôpital par CHABBERT et dans celui de WAHL. Il est intéressant de constater que les résultats sont globalement très voisins. L'identification des différentes variétés de souches, pour les 97 malades étudiés dans ce travail, n'a pas toujours été faite, ceci ne comportant d'ailleurs qu'un intérêt secondaire pour la conduite du traitement.

Comme René MARTIN, CHABBERT et leurs collaborateurs l'avaient déjà signalé en 1957, le streptocoque alpha-hémolytique (ancien streptocoque viridans) et le streptocoque du groupe D (ancien entérocoque) sont les germes le plus souvent responsables des endocardites; toutefois, des streptocoques considérés autrefois comme des germes saprophytes non pathogènes peuvent parfois être isolés. Cette étude bactériologique qui a pu être faite grâce à la grande obligeance de H. WAHL, confirme pleinement les travaux expérimentaux de REILLY, LAPLANE et TOURNIER : les endocardites peuvent être provoquées par les germes les plus variés, même dépourvus de virulence.

Il est bien prouvé aujourd'hui que les streptocoques alpha et beta-hémolytiques sont plus sensibles à la Pénicilline que ceux du groupe D. Cette notion va-t-elle se traduire cliniquement par une mortalité plus élevée dans les infections à entérocoques ? C'est ce que nous allons tâcher de préciser en étudiant le tableau n° 6.

T A B L E A U 5

Détermination commune	Classification bactériologique			Nombre de souches identifiables	
	STREPTOCOQUES GROUPABLES			En 55	en 66
	Groupe	Variété	Hémolyse		
Streptocoque β hémolytique	A		β	1	
	B		β ou γ	1	
	C		β	2	
Total	G		β	1 (5)	(7)
Entérocoques ou streptocoques D	D	fecalis	γ	23	27
	D	foecium	γ	1	1
Total	D	bovis	α ou γ	2 (26)	3 (31)
Streptocoques viridans ou α hémolytique	H	hémolytiq	β	7	
		sanguis	α ou β	1	
	K		β ou γ	5	
Total	N	lactis	α	1 (14)	(22)
	NON GROUPABLES				
		sanguis		6	8
		mitis		21	27
Total		salivarius		1 (28)	2 (37)
T O T A L				73	97

N.B. : L'hémolyse β consiste en une hémolyse totale
" α " " partielle
" γ " absence d'hémolyse.

CLASSIFICATION BACTERIOLOGIQUE

T A B L E A U 6

	Streptocoque β hémolytique	Streptocoque D (entérocoque)	Streptocoque α hémolytique (viridans)	Hémoculture négative	TOTAL
Nombre de malades	7	31	59	5	102
Mortalité totale pourcentage	3	11 35,4 %	25 42,3 %	2	41 43,6 %
Mortalité précoce (1ère année) Pourcentage	2	5 13,9 %	11 18,6 %	1	19 18,6 %

MORTALITE SELON LA VARIETE DU STREPTOCOQUE

Avec un recul de plus de 20 ans, sur les 41 sujets décédés parmi les 94 suivis, ce qui donne une mortalité totale de 43,6 %, 11 d'entre eux avaient comme germe un entérocoque et 25 un viridans; la mortalité se situe donc réciproquement à 35,4 % et à 42,3 %.

Si nous étudions maintenant la mortalité précoce selon le germe, nous constatons que la mortalité, au cours de la première année, pour le streptocoque D (entérocoque) est de 13,9 % et pour le streptocoque alpha-hémolytique (viridans) de 18,6 %, la mortalité globale précoce étant de 18,6 % (la mortalité précoce a été calculée sur nos 102 malades).

Ce tableau tendrait à faire ressortir, fait paradoxal, que la maladie d'Osler à streptocoque viridans serait plus grave que celle à entérocoque. Nous ne le pensons, cette statistique, comme nous le verrons plus loin, étant faussée par le grand nombre d'Osler à viridans soignés à l'Hôpital Pasteur entre 1944 et 1950, alors que le traitement était encore hésitant.

De tout ceci, il se dégage que la variété du germe n'est pas un élément pronostique primordial, à condition toutefois que le traitement soit correct et bien conduit, les endocardites à entérocoques, fait sur lequel nous insisterons ultérieurement, nécessitant un traitement plus intensif.

b) Incidence du traitement sur la mortalité précoce

De l'étude de la mortalité avant 1950, de 1950 à 1960 et de 1960 à fin 1966 (tableau n° 7), il ressort que le taux de la mortalité précoce s'abaisse au fur et à mesure que s'écoulent les années. Nous trouvons en effet comme mortalité précoce :

- entre 1945 et 1950	24 %
- entre 1950 et 1960	17,8 %
- entre 1960 et 1967	15,5 %

Ceci n'est pas pour nous surprendre car, avant 1950, la pénicilline était le seul antibiotique à notre disposition et elle était administrée à doses insuffisantes. A partir de 1950, on a prescrit la streptomycine qui, associée à la pénicilline, a, comme le montre le laboratoire, un effet synergique important. Depuis 1960, des antibiotiques nouveaux ont permis, en cas de défaillance de l'association pénicilline-streptomycine, d'avoir recours à

d'autres associations susceptibles de forcer la guérison. L'apparition de la cortisone est enfin un médicament susceptible de rendre d'appréciables services.

Il ressort également très nettement des tableaux 4 et 7 que, de 1944 à 1950, on n'a traité presque exclusivement à l'Hôpital Pasteur, que des endocardites à viridans (25 sur 29) avec une mortalité, durant la première année, de 24 %. Ce résultat grève notre statistique globale, comme nous l'avons déjà signalé et tend à faire penser, à tort, que les endocardites à streptocoques viridans sont plus graves que celles à entérocoques. Rien de plus inexact, le streptocoque viridans étant, nous insistons à nouveau sur ce fait, beaucoup plus sensible à la pénicilline que l'entérocoque. Si en 1945, les 8 premiers cas publiés par René MARTIN, SUREAU et leurs collaborateurs n'avaient pas été à viridans, ils n'auraient sûrement pas, avec les doses utilisées alors, obtenu 5 guérisons.

Le pronostic dépend donc beaucoup de la correction du traitement; il doit être conduit en tenant compte des données fournies par un laboratoire.

c) Intérêt, pour la bonne conduite du traitement, du laboratoire

Nous pensons qu'il est utile de rappeler l'intérêt du laboratoire pour la conduite du traitement. Les renseignements fournis par l'antibiogramme seul sont de peu de valeur et non sans danger, car ils conduisent trop souvent à prescrire un antibiotique à large spectre dépourvu de toute pouvoir bactéricide et, par suite, incapable d'amener une guérison durable.

Trop souvent, dans le Service, on a eu à soigner des endocardites qui, ainsi traitées, avaient rechuté dès l'arrêt du traitement.

L'étude du pouvoir bactéricide ou d'une association d'antibiotique est capitale pour la conduite du traitement.

Pouvoir bactériostatique et bactéricide des antibiotiques

En effet, depuis la naissance des sulfamides, l'attention a été attirée sur la notion de concentration humorale efficace. L'apparition de la pénicilline a donné un nouvel essor à cette notion; rapidement il s'est avéré qu'il n'y a pas de sensibilité standard des germes et que non seulement, chaque espèce, mais dans les espèces chaque souche, a un comportement individuel

vis-à-vis des antibiotiques. Dès 1949, René MARTIN et ses collaborateurs avaient émis l'idée de l'antibiotique de choix, défini d'après les effets bactériostatiques sur les germes étudiés, des disques imprégnés de divers antibiotiques. Rapidement cette idée s'est montrée insuffisante; à côté du pouvoir bactériostatique, les antibiotiques ont aussi un pouvoir bactéricide qui intervient dans les effets cliniques.

La bactériostase, en effet, inhibe le développement des micro-organismes et les empêche de se multiplier, mais ne les détruit pas. L'effet bactéricide, par contre, tue le microbe.

La recherche in vitro du pouvoir bactéricide, par la méthode simplifiée de CHABBERT, permet de dépister l'antibiotique ou l'association d'antibiotiques le plus bactéricide, de choisir le traitement le plus efficace et même de prévoir éventuellement un échec, faute d'une association suffisamment bactéricide.

En pratique, on choisit l'antibiotique ou l'association qui ne laisse subsister qu'un germe pour 10.000 in vitro. C'est en comptant les colonies survivantes d'une culture soumise pendant 6 à 24 heures à l'action de l'antibiotique ou de l'association d'antibiotiques et en les comparant à une culture témoin, que l'on peut faire cette évaluation.

Il n'est pas nécessaire d'accroître les doses pour obtenir un effet bactéricide plus important, car il n'y a pas forcément de parallélisme entre la concentration d'un antibiotique et son pouvoir bactéricide; par ailleurs, des doses supérieures peuvent être préjudiciables pour le malade.

A titre d'exemple, nous avons présenté :

1°) <u>le schéma triangulaire</u> (CHABBERT) qui concerne l'étude du pouvoir bactéricide avec une seule concentration d'antibiotique en fonction de toutes les combinaisons avec les antibiotiques utilisés.

	P 10	S 10	C 15	T 5
Pénicilline 10 U.O./cc	0,1	0,01	10	10
Streptomycine 10 mg/cc		+	100	100
Chloramphénicol 15 mg/cc			10	10
Tétracycline 5 mg/cc				10

Pourcentage de survivants après 18 heures.

Dans le cas présent, c'est l'association Péni-Streptomycine qui a le pouvoir bactéricide le plus important et qui serait choisi.

2°) Le schéma carré (CHABBERT) qui permet de réaliser des concentrations multiples, en général 3, de deux antibiotiques que l'on associe en carré en réalisant toutes les combinaisons.

0,01	0,01	0,01	0,1	1	20
0,01	0,01	+	+	+	10
0,01	0,01	+	+	+	5
0,01	0,01	+	+	+	2,5
0,01	+	+	+	+	
10	5	2	1	Témoin	

Pénicilline U.O./cc

Streptomycine µ g/cc

Pourcentage de survivants après 18 heures de contact.

3°) En pratique on utilise maintenant le tableau suivant illustrant l'action bactéricide de l'association pénicilline + streptomycine en milieu liquide.

POURCENTAGE DES SURVIVANTS	TEMPS DE CONTACT	
	6 heures	24 heures
Pénicilline 1 U.O./ml	1	0,01
Pénicilline 1 U.O./ml + Streptomycine 10 µ g/ml	0,1	0,01
Pénicilline 10 U.O./ml	0,01-0,1	0,01
Pénicilline 10 U.O./ml + Streptomycine 10 µg/ml	0,01	0,01
Streptomycine 10 µ g/ml	100	10

Des données générales du laboratoire, comme il ressort en particulier des travaux de CHABBERT, nous croyons devoir rappeler que :

- Si l'on se base sur la bactériostase, la pénicilline agit à des doses normales sur le streptocoque α hémolytique et à des doses fortes sur les streptocoques du groupe D.
  L'ensemble des streptocoques est sensible aux antibiotiques à large spectre (Chloramphénicol et tétracyclines) et à l'érythromycine, mais très peu à la streptomycine.

- Si l'on se base sur l'action bactéricide des antibiotiques isolés, les streptocoques α hémolytiques sont tués rapidement à dose normale par la pénicilline et l'érythromycine dans 30-40 % des cas, par les autres antibiotiques étudiés dans 10 % des cas. Les streptocoques du groupe D ne sont atteints que par des doses fortes de pénicilline et des temps de contact long. Même dans ces conditions, les résultats favorables ne dépassent pas 1/4 des cas. Les autres antibiotiques sont inactifs.

- Si l'on se base sur l'action bactéricide des associations, on peut dire que l'association pénicilline streptomycine surclasse toutes les autres. Elle a un effet bactéricide fort dans 84 % des cas, vis-à-vis du streptocoque α hémolytique et dans 54 % pour les streptocoques du groupe D. La streptomycine qui, prise isolément ne se présente pas comme un grand antibiotique, augmente par contre considérablement l'activité de la pénicilline.

Les autres associations ont un effet bactéricide fort sur les streptocoques α hémolytiques dans un pourcentage non négligeable de cas, mais sont presque inactifs sur les streptocoques du groupe D.

Pour les streptocoques α hémolytiques, un minimum de 0,20 U.O. par cc est nécessaire. Or, ce taux n'est atteint que pendant des temps brefs et variables pour les traitements quotidiens inférieurs à 500.000 U.O. Il ne l'est de façon constante que pour des doses quotidiennes de l'ordre du million, les injections étant faites toutes les 3 heures, par voie intramusculaire.

Pour obtenir une marge de sécurité indispensable, on a augmenté les doses en passant en perfusion à 5/10/15/20 millions par jour de façon à atteindre un taux sanguin suffisant.

Pour les streptocoques du groupe D, la prescription de doses très fortes est en plein accord avec le laboratoire. La moyenne de ces streptocoques du groupe D est 200 fois plus résistante que celle des streptocoques β hémoly-

tiques et il faut à la pénicilline un temps beaucoup plus long pour les tuer. Un taux sanguin de 10 U.O. par cc est nécessaire pour en déduire un certain pourcentage. Or ce taux de 10 U.O. par cc n'est atteint que par des perfusions intra-veineuses continues de 10 millions d'unités. Des variations individuelles importantes obligent parfois à monter plus haut.

Aussi ne nous étonnons-nous pas de trouver des doses plus élevées. Le choix du traitement a suivi les mêmes impératifs.

L'association Pénicilline Streptomycine

Dès octobre 1952, René MARTIN et ses collaborateurs au séminaire du Centre International de l'Enfance, puis en novembre 1952, à la Société Médicale des Hôpitaux, avaient insisté sur l'intérêt de cette association qui, de loin, dans les endocardites à streptocoque, est la plus bactéricide et de ce fait, la plus active.

- Dans les endocardites à streptocoque hémolytique, la pénicilline, seule, agit, mais si l'on veut améliorer les résultats et se contenter de doses relativement faibles de pénicilline, l'association avec la streptomycine constitue un apport important.

- Dans les endocardites à streptocoque du groupe D, l'association pénicilline-streptomycine, hautement bactéricide grâce à la synergie de ces deux antibiotiques, s'impose comme l'association de choix.

Cas des endocardites à hémoculture négative

Ici, le laboratoire n'est d'aucun secours; on se base sur les résultats cliniques.

On peut donc conclure que si cette association Pénicilline-Streptomycine, très bactéricide, laisse en général moins de 1/10.000 de survivants, le pronostic immédiat est alors favorable et il n'y a pas lieu de prescrire des doses supérieures à 20 ou 30 millions de pénicilline associée à plus d'un gramme de streptomycine.

Par contre, si l'association Pénicilline-Streptomycine laisse plus de 1/1000 de survivants, l'échec est à craindre, même en forçant les doses jusqu'à 100 millions d'unités par jour.

	1ère période (janv.-juin 1955)	2ème période (juin 1955 à juin 1956) Essais d'antibiotiques bactéricides		3ème période (1er juin 1956 au 25 août 1957	quantité totale d'antibiotiques administrés
	Traitement basé sur le pouvoir bactériostatique	Taux sanguins discontinus (juin 55 au 10 mars 56)	Taux sanguins continus (13 mars au 1er juin 56	Recherche de la quantité minima d'antibiotiques permettant une apyrexie	
Pénicilline	40 millions	5.589 millions	2.240 millions	2.604 millions (péni. V)	10.473 millions (soit VV 6 kg)
Streptomycine	65 g	174 g	56 g	"	295 g
Erythromycine	205 g	"	"	"	205 g
Spiramycine	174 g	"	"	"	174 g
Chloromycétine	"	40 g	"	508 g	548 g
Terramycine	40 g	"	"	"	40 g
Tétracycline	123 g	"	"	482 g	605 g
Auréomycine	57 g	"	"	"	57 g

T A B L E A U 7 bis

Ainsi, René MARTIN et ses collaborateurs avant 1957, dans 3 cas, avaient pu prévoir l'échec du traitement. Chez ces malades, 10 à 15 jours après l'arrêt de la thérapeutique, l'hémoculture redevenait positive et la fièvre se rallumait.

A titre d'exemple, nous avons rapporté l'observation d'un malade pour lequel l'échec thérapeutique était prévisible, aucun antibiotique ni aucune association antibiotique n'ayant une action bactéricide valable, c'est-à-dire laissant moins de 1 pour 1000 de survivants. Ce taux est en effet dans les endocardites à streptocoques le seuil au-dessous duquel l'échec est à redouter. Dans l'observation ci-dessous relatée, le malade a pu, pendant près de trois ans, résister à l'infection.

M. C..., âgé de 69 ans, fait le 11 novembre 1954 pour la première fois une poussée de température, à la suite d'une colique néphrétique. Les jours suivants, la température persiste à 38°, avec des clochers de temps à autre à 40°, ce qui fait prescrire, en décembre 1954, puis en janvier 1955, deux cures successives de tétracycline suivies d'une cure d'érythromycine. La fièvre tombe mais remonte dès l'arrêt du traitement.

L'échec thérapeutique et la découverte d'un souffle systolique à la pointe incitent à pratiquer une hémoculture qui permet d'isoler un streptocoque. L'histoire de cette maladie, qui a duré près de trois ans, peut se schématiser en trois phases :

Première période

Traitement sur les résultats de l'antibiogramme mal interprété. Cette période s'échelonne de janvier 1955 à juin 1955. En se basant sur l'antibiogramme (voir tableau 7 bis), tous les antibiotiques fortement bactériostatiques sont prescrits tour à tour. Ils n'amènent que des rémissions passagères, l'hémoculture reste toujours positive. La pénicilline et la streptomycine ne sont conseillées que d'une façon intermittente, à faible dose et par voie intramusculaire.

L'érythromycine amène une grande amélioration, mais, mal tolérée, doit être abandonnée.

Deuxième période

Traitement basé sur les résultats de l'action bactéricide des antibiotiques.

1) Dans une première phase allant de juin 1955 au 10 mars 1956, le malade reçoit en perfusion continue des doses énormes de pénicilline prescrite seule ou associée à la streptomycine ou au chloramphénicol. Le matin on lui fait une perfusion contenant suivant les périodes, entre 10 et 40 millions d'unités de pénicilline et le soir il vaque à ses occupations. Il reçoit ainsi plus de 5 milliards et demi de pénicilline et 174 g de streptomycine.

Un essai de traitement cortisonique ne peut être poursuivi plus de quelques jours, du fait d'une hémorragie digestive grave. Pendant les cures de pénicilline-streptomycine, le malade est apyrétique, les hémocultures sont négatives. Dès qu'on arrête le traitement plus de quelques jours, la fièvre reprend et les streptocoques sont retrouvés dans le sang.

2) Dans la deuxième phase allant de mars 1956 à juin 1956, le traitement par perfusion continue. Devant ces échecs répétés, le malade entre dans le service le 13 mars 1956.

L'antibiogramme standard montre que le streptocoque identifié au groupe D, variété fecalis, est résistant à la pénicilline et à la streptomycine. Cette résistance est cependant modérée puisque la concentration inhibitrice est de 2,5 unités. Par un traitement intensif, ce germe, du point de vue bactériostase, peut donc être facilement atteint.

Malheureusement, l'étude du pouvoir bactéricide montre qu'il n'existe aucune association susceptible de laisser moins de 1 pour 1000 de survivants.

Devant ces résultats comportant un pronostic désespéré, on a néanmoins tenté un traitement par perfusion continue de 40 millions d'unités de pénicilline et de 1 g de streptomycine. Il fut poursuivi pendant 47 jours. Dix jours après l'arrêt du traitement, l'hémoculture est devenue à nouveau positive.

Troisième période

De juin 1956 à août 1957.

Cet échec et l'étude du germe ayant montré que tout espoir de guérison était vain, on a recherché la dose minima d'antibiotique déterminant l'apyrexie et permettant une vie possible. Cet équilibre thérapeutique fut réalisé par la pénicilline V prise par voie orale à la dose moyenne de 10 millions d'unités par jour et associée à divers autres antibiotiques (voir tableau 7 bis) que l'intolérance de l'organisme obligeait de temps à autre à changer.

Toute cette période de la maladie fut entrecoupée par des embolies déterminant des panaris d'Osler, des hémorragies intestinales, puis de petits ramollissements cérébraux.

En août 1957, une embolie cérébrale emporta le malade.

Le traitement de cette endocardite a nécessité le chiffre, à notre connaissance jamais atteint, de près de 10 milliards et demi de pénicilline, soit environ 6 kg.

Les autres associations

Aujourd'hui, grâce à de nouveaux antibiotiques, Ristocétine en particulier, on peut espérer obtenir une guérison dans ces cas autrefois désespérés.

Néanmoins, il s'agit là de cas exceptionnels et le traitement de choix le mieux toléré reste l'association Pénicilline-Streptomycine. Cette thérapeutique toutefois ne peut être prescrite chez les malades allergiques à la Pénicilline : l'association Erythromycine-Streptomycine ou Erythromycine-Tétracyne peut alors être prescrite. Dans trois cas, elle a donné pleine satisfaction. Pourtant, le traitement est, en général, moins bien toléré et sa conduite plus délicate.

Conclusion

Le traitement de la maladie d'Osler, maintenant bien conduit, met à l'abri des rechutes, c'est-à-dire d'une reprise évolutive dans les deux mois qui suivent l'arrêt du traitement. Si au contraire, le traitement n'est pas

approprié à la souche (doses insuffisantes ou absence du pouvoir bactéricide de l'antibiotique) la rechute est presque fatale.

A l'Hôpital Pasteur, il n'y a eu que deux rechutes et ceci en 1945 (tableau 4), date à laquelle la Pénicilline était administrée seule et à des doses trop faibles. Les premiers malades, en 1945, ont reçu 200.000, puis 400.000 unités par 24 h. En 1947, on passa 800.000 et ce n'est qu'à partir de 1948 que les doses ont atteint le million. Par la suite, bien vite, l'inflation des doses s'est produite, augmentant sans cesse et dépassant parfois 50 millions par 24 h. A notre sens, les doses massives doivent rester exceptionnelles. Avec des résultats très satisfaisants, dans le service, on ne prescrit jamais, pour ainsi dire, plus de 30 à 40 millions de Pénicilline et d'un gramme de Streptomycine. Le traitement est toujours arrêté entre le 30ème et le 40ème jour. On n'a recours à des doses supérieures que si les données impératives du laboratoire y obligent, et dans ce cas, il y a intérêt à substituer à l'association Pénicilline-Streptomycine classique une autre association.

L'antibiothérapie, bien conduite, a transformé le pronostic de la maladie d'Osler; pourtant, la mortalité précoce, aujourd'hui encore, reste d'après notre statistique de 18,6 %.

d) De quoi meurent les malades ?

1) Rarement de leur infection.

Nous n'avons sur 19 décès précoces que 7 morts par infections à déplorer et ce pourcentage est vicié, répétons-le, par les 4 décès de l'année 1945. Les deux autres décès se rapportent à des malades dont le germe était résistant à toutes les associations proposées par le laboratoire. Le traitement était alors incapable de vaincre l'infection, celle-ci se traduit en plus des hémocultures qui restent désespérément positives, par de la fièvre et une altération progressive de l'état général. L'apparition d'embolies est toujours d'un très mauvais pronostic; elles sont souvent multiples : cérébrales, viscérales et cutanées. Le pronostic est alors sombre. Pour RABINOVICH, le taux de mortalité atteint 56 %. Nous partageons pleinement cette opinion. Toutefois, si ces embolies ne s'accompagnent pas de défaillance cardiaque,

elles ne comportent pas obligatoirement un pronostic fatal. Une jeune femme, voici 13 ans, a fait le 10ème jour de son traitement, une hémiplégie droite avec aphasie; en forçant les doses, l'infection a cédé, l'hémiplégie a complètement régressé et aujourd'hui elle se porte fort bien, ayant même mené, voici 7 ans, une grossesse à terme sans le moindre incident.

Parmi les complications infectieuses mineures au cours du traitement, nous nous contenterons de signaler les thromboses veineuses des membres, liées aux perfusions surtout si le cathéter est en nylon et si l'antibiotique est dilué dans du sérum glucosé. Ces thromboses rares (8 malades) ont toujours cédé sans incident majeur et n'ont jamais été le point de départ d'infections staphylococciques ou mycosiques, comme cela a été signalé.

2) L'insuffisance cardiaque est, de loin, la cause principale de la mort.

La mortalité, pour RABINOVICH, atteint 75 % si des signes de défaillance cardiaque se manifestent durant le traitement. Douze des 19 malades décédés précocement sont morts non de leur infection, mais de défaillance cardiaque, et si nous excluons les 5 décès des années 1945-1950 dûs à l'infection, nous voyons que cette insuffisance cardiaque reste aujourd'hui la cause majeure de mortalité des Oslériens.

Lorsque la défaillance cardiaque se produit au cours du traitement, elle complique singulièrement celui-ci. En plus des tonicardiaques et des diurétiques justifiés par leur état, le bilan électrolytique, chez ces malades infiltrés d'oedèmes, doit être suivi de très près et continuellement corrigé. L'oedème pulmonaire les guette et pour éviter les surcharges, on doit réduire au minimum la quantité de liquide perfusé, indispensable par ailleurs comme vecteur des antibiotiques.

Heureusement, les grandes asystolies au cours de la maladie d'Osler sont rares durant le traitement. C'est en général quelques mois après la guérison que les malades meurent de défaillance cardiaque. Ils étaient alors soignés dans des services de Cardiologie et la thérapeutique peut être entièrement axée sur le traitement de l'asystolie, sans se soucier de l'infection, celle-ci étant guérie.

T A B L E A U 8

RELATION ENTRE LA MORTALITE ET LE RETARD APPORTE AU DIAGNOSTIC

RETARD APPORTE AU DIAGNOSTIC	NOMBRE DE MALADES DECEDES		
	< 2 mois	> 2 mois	Total
Mortalité précoce < 1 an	3	16	19
Mortalité tardive > 1 an	12	10	22
TOTAUX	15	26	41

Toutefois, depuis la plus grande fréquence des interventions chirurgicales sur le coeur, on a été amené une fois, en 1966, et trois fois en 1967 (les résultats de cette dernière année ne figurant pas dans notre statistique) à soigner des endocardites infectieuses secondaires à une intervention chirurgicale;entrant dans le service en pleine asystolie, le pronostic est alors des plus graves et le traitement, comme nous venons d'y insister, fort délicat.

e) Incidence du retard apporté à l'institution du traitement sur la mortalité précoce

Mis à part les cas de maladie d'Osler venant compliquer les interventions chirurgicales sur le coeur, les insuffisances cardiaques et, par suite, la mortalité, paraissent plus fréquentes chez les malades qui ont été tardivement soignés. Comme le montre le tableau 8, sur 19 malades morts au cours de la première année, 16 avaient été traités avec plus de deux mois de retard. Ce point avait déjà été signalé par FRIEDBERG. Cela paraît fort logique, car il est bien certain que plus le diagnostic a été fait tardivement, et plus les lésions valvulaires ont eu le temps de se développer et, de ce fait, d'engendrer de graves troubles aboutissant en moins d'un an à la défaillance cardiaque et à la mort.

f) Signes permettant de faire un diagnostic précoce et par suite d'améliorer le pronostic

Pour diminuer la mortalité précoce, il faut donc s'efforcer d'instituer le plus rapidement possible le traitement. Or, le diagnostic est souvent délicat à porter cliniquement. Il faut y penser chez tous les sujets présentant un souffle cardiaque qui font de la fièvre même légère, atteignant souvent à peine 38° le soir, ce qui ne les empêche pas de mener parfois une existence sensiblement normale. Souvent, par l'interrogatoire, on apprend que sous l'effet d'un traitement antibiotique oral banal, la fièvre est tombée, mais qu'elle a repris dès l'arrêt du médicament.

L'étude des observations montre que, mise à part la température et une grande fatigue générale, aucun signe n'est constant :

- Six malades seulement attiraient l'attention sur leur coeur et se plaignaient de palpitations.
- La splénomégalie n'a été retrouvée que dans environ 24 % des cas :

RABINOVICH	43,5 %
BROUSTET	25,4 %
GERACI	44,4 %

- Les panaris d'Osler dans 14 % des cas
- Les embolies cutanées dans 6 % des cas.
- L'hyperleucocytose avec polynucléose fait défaut assez souvent et l'augmentation de la vitesse de sédimentation n'est nullement constante.

Le seul examen sûr permettant d'affirmer le diagnostic est l'hémoculture. Elle est quasiment toujours positive si elle est pratiquée matin et soir pendant 4-5 jours et si le malade ne reçoit plus depuis 4 jours d'antibiotique; même si la température ne dépasse pas 37°7 le soir et même si le sujet mène une vie pratiquement normale, la réponse est presque toujours positive. Cette notion est souvent mal connue des praticiens. C'est pourquoi nous croyons devoir rappeler l'importance d'une technique sûre et d'un laboratoire qualifié, car ils évitent de graves erreurs pouvant fausser ou retarder les résultats.

Nous avons pensé qu'il serait utile de donner ici un bref rappel de la technique qui est employée à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

Nous insistons sur la parfaite asepsie du matériel. La peau de l'avant-bras est préalablement désinfectée à l'aide d'alcool iodé. La seringue est présentée, montée, afin d'éviter toute manipulation supplémentaire, après avoir été stérilisée au Poupinel à 170° pendant 3/4 d'heure. La prise de sang effectuée, l'infirmière ouvre le ballon avec les pinces à servir, en passe l'ouverture à la flamme et le referme sur elle après ensemencement. Chaque geste est fait le plus rapidement possible, avec le moins de déplacement possible et sans qu'aucune parole ne soit prononcée afin d'éviter toute souillure. Etiqueté, chaque ballon est envoyé au laboratoire aussitôt, où il est placé à l'étuve. Nous prélevons 20 cc de sang, 10 cc sont ensemencés dans 200 cc de bouillon ordinaire contenu dans un ballon assez large pour réaliser de bonnes conditions d'aérobiose et 10 cc sont ensemencés dans un ballon anaérobie comportant un étranglement rempli de bouillon V.F., le milieu de culture ayant été porté préalablement à 37°.

Nous rappelons que l'arrêt du traitement antibiotique semble une condition très importante pour obtenir une réponse positive. L'adjonction de Pénicillase dans le milieu de culture ne neutralise qu'un traitement pénicillinné et même dans ce cas il est préférable de suspendre l'antibiothérapie. Le temps d'observation doit être long.

Si la majorité des streptocoques poussent dans des temps inférieurs à 5 jours, il semble nécessaire de garder les hémocultures en observation 15 à 20 jours, pour pouvoir isoler certains germes à croissance plus lente.

Le nombre d'hémocultures positives nécessaires pour affirmer qu'il s'agit bien du germe en cause, varie suivant les espèces. Une hémoculture suffirait pour les streptocoques hémolytiques, mais pour les staphylocoques et les entérobactéries, il est absolument indispensable d'éliminer l'hypothèse d'une contamination ou d'une bactériémie transitoire, aussi un minimum de deux hémocultures semble-t-il nécessaire.

Le nombre d'hémocultures nécessaires pour en obtenir une positive, varie. René MARTIN avait cité en 1955 les chiffres suivants :

- dans 62 % des cas à la 1ère hémoculture;
- dans 8 % des cas, plus de 4 hémocultures avaient été nécessaires.

Le laboratoire joue donc un rôle important pour poser le diagnostic et proposer un traitement basé sur l'étude du germe. Si l'étude du pouvoir bactériostatique et bactéricide de l'antibiotique est facilement réalisée par un laboratoire normalement équipé, ces tests sont délicats à interpréter. Aussi, tout service d'infectieux devrait-il avoir à sa disposition un laboratoire clinique d'antibiothérapie comparable à celui qui fonctionne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur. Il est à même de rendre de grands services aux cliniciens.

Le laboratoire peut également, en cours de traitement, donner des renseignements utiles, en dosant les antibiotiques dans le sérum, ce qui permet de rectifier, s'il y a lieu, le traitement. Le test de HEILMAN (contrôle de l'effet bactéricide du sérum du malade, sous traitement, sur son propre germe) est également riche d'enseignements.

Année	Nombre de malades décédés tardivement	Age au début de la maladie	Nombre d'années de sursis
1945	3	36	15
		49	10
		31	19
1946	1	32	(4)
1947	3	21	12
		/55/	19
		29	18
1948	1	12	15
1949	2	/64/	13
		27	7
1952	4	46	7
		/63/	10
		/73/	(3)
		62	(2)
1953	1	50	10
1954	1	/67/	10
1956	1	/69/	(1,1/2)
1958	1	/72/	(3)
1959	1	35	(3)
1960	1	/67/	(4)
1961	2	53	(2)
		63	(5)

/ / Sujets ayant plus de 70 ans lors de leur mort

( ) Sujets décédés dans les 5 années qui ont suivi l'infection

T A B L E A U 9

M O R T A L I T E T A R D I V E

III - MORTALITE TARDIVE

Sur les 102 malades suivis depuis 1944, comme nous l'avons déjà signalé, 19 sont morts précocement et 22 sont décédés plus d'un an après le début de l'institution du traitement. Huit malades n'ayant pas répondu à notre questionnaire, notre statistique porte ici uniquement sur 94 sujets et la mortalité tardive ressort à 23,4 %.

Ce pourcentage de mortalité tardive n'a pas grande signification, car elle porte sur plus de 20 ans. Pendant une telle période, le pourcentage de décès, même chez des individus bien portants, est loin d'être négligeable. 8 de nos malades morts plusieurs années après leur infection avaient plus de 70 ans. Un neuvième décès est imputable à un accident d'automobile. A notre sens, ces 9 malades ne doivent pas venir grever la statistique. La mortalité tardive des Oslériens tomberait ainsi à moins de 15 %.

Pour que ce pourcentage ait de la valeur, il faudrait connaître celui de la mortalité dans le temps des différentes cardiopathies dont les malades étaient atteints et tenir compte de leur âge au moment où s'est produite la greffe infectieuse. Ce problème statistique nous dépasse. Nous avons pourtant cru intéressant de rapporter nos résultats.

a) Etude de la mortalité tardive basée sur les tranches d'âge de survie

En reprenant les 22 mortalités tardives, nous voyons,d'après le tableau 9, que 9 malades sont morts entre la première et la cinquième année qui ont suivi l'institution du traitement, mais 4 de ces sujets avaient plus de 70 ans au moment de leur décès.

Ce tableau nous permet également de nous rendre compte des survies de plus de 10 ans, en arrêtant naturellement notre statistique en 1956. Nous constatons alors que, sur les 16 mortalités tardives enregistrées entre 1945 et 1956 (exclus) 11 sont décédés après une survie de 10 ans ou plus et parmi ceux-ci, 4 avaient plus de 70 ans. De ces chiffres, il semble se dégager qu'une fois le cap de la première année franchi, le pronostic de la maladie d'Osler est bon, car la greffe infectieuse s'est faite vraisemblablement en zone qui n'a pas aggravé la cardiopathie pré-existante.

O S L E R			1ère récidive		2ème récidive	
Age	Année	Germe	Année	Germe	Année	Germe
36	1945	Strepto. α hémolytique	1950	Strepto. α hémolytique		
18	1945	Strepto. α hémolytique	1951	Strepto. α hémolytique	1959	Streptocoque
27	1949	Strepto. α hémolytique	1956	Staphylocoque blanc		
50	1953	Strepto. α hémolytique	1955	Strepto. α hémolytique		
59	1959	Strepto. mitis	1965	Strepto. D bovis		
49	1959	Strepto. fecalis	1964	Strepto. α hémolytique		
63	1964	Strepto. D. bovis	1965	Strepto. mitis		

T A B L E A U 10

R E C I D I V E S

b) Incidence du retard apporté au traitement sur la mortalité tardive

Fait curieux (voir tableau 8), le retard apporté au traitement ne semble pas, comme pour la mortalité précoce, influencer la mortalité tardive. Sur nos 22 malades morts "tardivement", 12 avaient été soignés précocement et 10 avec plus de deux mois de retard.

c) Les récidives

Dans les années qui suivent une atteinte oslérienne, une récidive est toujours à redouter. Chez nos 94 malades suivis depuis 1944, nous en avons eu 7 (voir tableau 10) et un malade a présenté deux récidives; toutes ont guéri.

Dans certains cas, il s'agit de récidives vraies, car le germe est identique à celui observé lors de la première infection.

Dans d'autres cas, la variété de streptocoque est différente.

Tous ces malades, dont les valvules avaient été atteintes lors d'une première infection, ont fait une nouvelle greffe infectieuse à l'occasion d'une affection banale. Les récidives étant relativement rares et ayant toutes guéri, nous ne pensons pas utile de laisser après la guérison, comme c'est la règle dans le rhumatisme articulaire aigu, ces malades pendant plusieurs années sous antibiotique retard. Par contre, il est indispensable, pour éviter les récidives, de supprimer tous les foyers infectieux susceptibles de réinfecter l'organisme et, plus particulièrement (point sur lequel nous avons déjà insisté) de pratiquer l'extraction de toutes les dents infectées.

d) Nature des décès

En compulsant les questionnaires remplis par les anciens malades, nous nous rendons compte qu'en dehors d'accidents, absolument étrangers à la maladie d'Osler (appendicectomies, cholécystites, hystérectomies pour fibromes, etc...), si l'on exclut le décès accidentel et les 7 cas morts de vieillesse, les 14 autres décès sont dûs à l'insuffisance cardiaque :

- chez deux malades, la défaillance cardiaque semble avoir été secondaire à un infarctus du myocarde;

- chez un malade, à une pneumopathie.

e) Etat actuel des anciens malades

C'est en nous basant sur 83 réponses seulement à notre questionnaire et non pas sur 94, car nous n'avons pas un recul suffisant pour les 11 malades traités en 66, que nous avons pu nous faire une idée sur l'état de santé de nos anciens malades.

Pour ces 83 malades en effet, la durée moyenne de surveillance a été de 82,37 mois. Pour les 22 malades dont la mort a eu lieu dans un délai inférieur à 7 ans, la durée moyenne de survie a été de 105,2 mois.

Parmi d'anciens malades toujours en vie, certains mènent une vie absolument normale. C'est le cas, en particulier, d'un de nos malade soigné en 1945, qui a aujourd'hui 73 ans et dont l'activité est normale. D'autres, du fait de l'état de leur coeur, sont obligés de se ménager et présentent des petits signes d'hyposystolie.

*
* *

C O N C L U S I O N S

De cette étude basée sur 102 malades traités à l'Hôpital de l'Institut Pasteur depuis 1944, nous avons tâché de préciser divers points et en particulier le pronostic de la maladie d'OSLER à streptocoque qui, avant l'ère de l'antibiothérapie, était toujours mortelle.

Nous avons abouti aux conclusions suivantes :

I - GENERALITES

La maladie d'Osler semble plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

La fréquence de la maladie et la gravité de son pronostic semblent augmenter avec l'âge.

Chez l'homme, la mortalité semble plus élevée que chez la femme.

La maladie d'Osler peut s'observer chez tous les sujets ayant un souffle cardiaque, sans que telle ou telle lésion y prédispose plus particulièrement.

La porte d'entrée de l'infection n'a pu être décelée que dans 40 % des cas. L'infection dentaire est souvent à l'origine de l'infection streptococcique et ceci comporte une sanction thérapeutique : l'ablation de toutes les dents suspectes.

II - LA MORTALITE GLOBALE

Les premiers malades ayant été soignés en 1944, elle s'élève à 43,6 %. Ce taux ne peut être accepté sans discussion et nous avons cru intéressant d'étudier séparément :

- la mortalité précoce : sujets morts dans un délai inférieur à 1 an après le début du traitement;
- la mortalité tardive : sujets morts plus d'un an après le début du traitement.

III - LA MORTALITE PRECOCE

Elle est de 18,6 %, statistique portant sur 102 malades.

La souche du streptocoque ne semble pas modifier grandement le pronostic si le traitement est correctement conduit.

Toutefois, les antibiotiques ayant un pouvoir bactériologique et bactéricide moins élevé vis-à-vis du streptocoque D (entérocoque), cette souche de germe nécessite un traitement plus intense.

LA QUALITE DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE CONDITIONNE GRAIDEMENT LE PRONOSTIC.

La mortalité précoce s'est élevée à :

- entre 1945 et 1950 ..... 24 %
- entre 1950 et 1960 ..... 18 %
- entre 1960 et 1966 ..... 15 %.

Cette baisse du taux de mortalité résulte :

- d'une part, de la multiplication des antibiotiques (en 1945 on n'avait à sa disposition que la pénicilline),
- d'autre part, de la meilleure conduite du traitement, grâce aux connaissances récentes sur le mode d'action des antibiotiques et sur le dosage de ceux-ci dans l'organisme. Les résultats fournis par le laboratoire permettent aujourd'hui de prescrire l'antibiotique ou l'association de "choix" avec précision. L'interprétation des examens demandés n'étant pas toujours aisée, il y aurait intérêt à voir se multiplier des laboratoires d'antibiothérapie clinique, comme il en existe à l'Hôpital de l'Institut Pasteur.

DE QUOI MEURENT LES MALADES DURANT LA PREMIERE ANNEE ?

Rarement de leur infection :

7 décès sur 19 et parmi ceux-ci 4 eurent lieu en 1945, période où le traitement était peu orthodoxe.

Presque toujours de défaillances cardiaques,

dans les mois qui suivent le début du traitement, alors qu'ils sont guéris de leur infection. Aussi, un oslérien, dès qu'il quitte le service d'infectieux, doit-il être dirigé sur un service de cardiologie.

LE PRONOSTIC DEPEND EGALEMENT DE LA PRECOCITE D'INSTITUTION DU TRAITEMENT.

Sur 19 malades morts durant la 1ère année, 16 avaient été traités avec plus de deux mois de retard.

Il y a donc un intérêt majeur à poser rapidement le diagnostic. Malheureusement, le diagnostic est souvent difficile cliniquement; seule l'hémoculture permet de l'affirmer. Chez tous sujets ayant un souffle cardiaque et qui sont fébriles une règle s'impose : pratiquer une hémoculture.

IV - MORTALITE TARDIVE

Mortalité tardive globale

Sur les 94 anciens malades suivis depuis 1945 (8 sur 102 n'ont pas répondu à notre questionnaire), 22 sont décédés plus d'un an après le début de l'institution du traitement. Pourtant, sur plus de 20 ans, ce pourcentage de 23 % de mortalité tardive n'a pas grande signification, et ceci d'autant plus que 8 sont décédés ayant plus de 70 ans et un accidentellement.

De plus, tous ces sujets étaient des cardiaques et nous ignorons le pourcentage de mortalité des diverses cardiopathies dont ils étaient atteints.

Etude de la mortalité basée sur les tranches de survie :

Il ressort de notre étude que 9 malades sont décédés entre la 1ère année et la 5ème année qui ont suivi l'institution du traitement, mais 4 de ces sujets avaient plus de 70 ans au moment de leur mort.

Les survies de plus de 10 ans sont nombreuses; sur les 16 sujets (notre statistique pour calculer les survies de 10 ans s'arrête forcément en 1956, d'où le chiffre 16) n'étant pas morts au cours de la 1ère année, mais étant décédés par la suite, 11 avaient eu une survie de plus de 10 ans et parmi ceux-ci, 4 avaient largement dépassé 70 ans. La durée moyenne de survie a été de 105,2 mois.

Une fois le cap de la 1ère année franchi, le pronostic de la maladie d'Osler semble relativement bon.

Le retard apporté au traitement antibiotique ne semble pas, comme pour la mortalité précoce, influencer le pronostic tardif.

Les récidives, sans être exceptionnelles, sont relativement rares : 7 cas sur 94 malades; elles ont toutes guéri. Aussi, ne croyons-nous pas utile de prescrire, comme dans le RAA, systématiquement à la suite de la maladie d'Osler, pendant plusieurs années des antibiotiques retards. Par contre, pour éviter les récidives, il est indispensable de supprimer tous les foyers infectieux, plus particulièrement ceux qui sont dentaires.

Nature des décès

Tous les malades sont décédés avec des signes de défaillance cardiaque; jamais d'une reprise de l'infection.

La collaboration intime entre l'infectieux et le cardiologue nous paraît capitale.

Tout oslérien guéri de son infection doit être dirigé sur un centre de cardiologie pour établir un bilan de son état cardiaque. A la suite des examens, l'opportunité d'une intervention chirurgicale pourra même être discutée. C'est en agissant ainsi que l'on peut espérer voir encore baisser la mortalité de la maladie d'Osler.

*
* *

Vu, le Président de Thèse :

M. LENEGRE

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ANDREW WALLACE
Traitement d'une endocardite aiguë par excision et remplacement de la valve.
Circulation, 31 mars 1965, 450-453.

BASTIN R.
Traitement de l'endocardite bactérienne.
CAH. Coll. Med. Hôp. Paris, Mars 1965, 6, 219-224.

BERTRAND, FONTAINE, SIGUIER, HAMBURGUR, MOLLARET
Traitement des endocardites à hémoculture négative.
Presse Médicale, 24 mai 1958, 66, n° 41, 941-942
Confrontations thérapeutiques de l'Hôpital Necker.

BLOMET J.C.
Endocardites bactériennes.
Amér. J. Med. 38, 902-922, Juillet 1965.

BLOUNT J.C.
Endocardites bactériennes.

BOUVRAIN, SLAMA, MERCIER
Endocardites bactériennes après commissurotomie mitrale.
Arch. Mal. Coeur, Nov. 1959, 52, n° 11, 1227-1237, 1298-1299.

BUM P.A.
Traitement de l'endocardite avec les pénicillines synthétiques.
Antimicrob. Agents chemoter . 4, 263-67, 1964.

CATES J.E. et CHRISTIE R.V.
Subacute bacterial Endocarditis of 422 patients treated in 14 centers appointed by the penicillin trials.. [illegible]
Committee of the Medical Research Council.
Quart. J. Med. 1951, 20-78, 92, 130.

COHEN L., FREEDMANN L.R.
Damage to the aortic valve as a cause of death in B.E.
Ann. Int. Med. 55, 562, 1961.

CONNUPAKIS A.
Contribution à l'étude des endocardites subaiguës à streptocoques.
Thèse Paris 1959, n° 794.

CUMMINGS, FURMAN, DUNST, RUBIN
Subacute bacterial endocarditis.
J.A.M.A., 9 janv. 1960, 172, n° 2, 137-141.

DOGLIOTTI
Le problème nosographique des endocardites.
Minerva Med. 22 déc. 1959, 50, n° 102, 4263-4267.

Traitement antibiotique des endocardites aubaiguës.
Minerva Med. 28 mars 1958, 49, n° 25, 1142-1145.

DONZELOT E., LE BOZEC, KAUFFMANN, ESCALL
Le pronostic de l'endocardite infectieuse subaiguë traitée par antibiotiques - résultat du traitement de 202 cas.
Arch. Med. Coeur, fév. 1953, n° 2.

Endocardites infectieuses à hémoculture négative.
Rev. du Prat. Juin 1956.

DORMER
Endocardite bactérienne. Nomenclature des malades traités entre 1945 et 1958.
B.M.J., 11 janv. n° 5062, 62-63.

FABRY J.F.A.
Problèmes soulevés par les endocardites malignes à hémoculture négative.
Thèse Paris 1959, n° 176.

FINLAND M.
Le traitement actuel de l'endocardite infectieuse.
J.A.M.A., 25 janv. 1958, 166, n° 4, 364-373.

FRIEDBERG
Subacute bacterial endocarditis. Revision of Diagnostic Criteria and therapy.
J.A.M.A., 144, 14 oct. 1950, 527-533.

FREDBERG, GODMANN H.M., FIELD L.E.
Etude clinique des endocardites bactériennes.
Arch. Med. Janv. 1961, 107, n° 1, 6-15.

GERACI J.E., MARTIN W.J.
Antibiotic therapy of bacterial endocarditis - Subacute Enterococcal endocarditis - Clinical - pathologic and therapeutic consideration of 33 cases.
Circulation, 54, août 1954.

Quelques problèmes actuels dans les affections cardiaques infectieuses.
Journal Lancet, 85, 385-393, sept. 1965.

Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. Therapeutic data on 172 patients seen from 1951 through 1957. Additionnal observations on short term theraping (2 weeks) for penicillin sensitiv streptococcal endocarditis.
M. Clin. North Amer. 42, 1101-1140, 1958.

JARVETZ E.T.
The "tough case" of bacterial endocarditis.
Circulation, 20, 430, 1959.

JAWETZ
A laboratory test for bacterial sensitivity to combination of antibiotics.
Am. J. Clin. Pathol. 1955, 25, 1011-1031.

The mode of action of antibiotic synergism and antagonism : the effect in vitro on bacteria not actively multiplying.
J. Gen. Microbiol. (B.G.) 1955, 13, 509-518.

KERR A. Jr
Subacute bacterial endocarditis.
Springfields- Illinois, 1955, 236.

KOENIG G., KAYEL D.
Endocardites à entérocoques - Rapports sur 19 cas à long terme.
New England Journ. of Med. 3 fév. 1961, vol. 264, n° 6, 287 sq.

LAPLANE R., TOURNIER P.
Problèmes posés par les endocardites malignes.
31ème Congrès Français de Médecine, Paris, 1957, 33.

LE BOZEC J.M.
Pronostic de l'endocardite infectieuse subaiguë traitée par les antibiotiques d'après 202 cas.
Thèse Paris 1952.

MACREZ C.L.
Les divers aspects nosographiques de l'endocardite.
E.M.C., 1966.

MARTIN René, SUREAU B., BERROD, FRIDBOURG, BLANC, DUPIN et SCHURR
Résultats obtenus chez 8 malades atteints d'endocardite maligne lente traités par la pénicilline.
Bull. Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. 11 janv. 1946, n° 15 à 17, pp. 269-273.
Paris Médical, janv. 1946, n° 3, pp. 24-36.

MARTIN R., SUREAU B., CHABBERT Y.
Intérêt au cours des maladies microbiennes de l'étude du pouvoir bactéricide des antibiotiques sur les germes, l'association de choix.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, nov. 1952, 52, 68, 1191-1201.

MARTIN R. CHABBERT Y. et SUREAU B.
Le laboratoire peut-il permettre de déterminer en antibiothérapie "l'association de choix" ?
Centre International de l'Enfance, Séminaire sur les antibiotiques et la Médecine de l'Enfance, 27 sept. 1952.
Les antibiotiques et les maladies de l'enfance, pp. 270-282.

Les associations d'antibiotiques, étude et valeur de leur pouvoir bactériostatique et bactéricide, applications cliniques.
Presse Med. fév. 1953, 61, 168-171.

MARTIN R., SUREAU B., VERON M.
Le traitement actuel de la maladie d'Osler par les antibiotiques.
Bull. Med. avril 1953, 67, 199-205.

MARTIN R., CHABBERT Y., SUREAU B., VERON M., MARTIN L.
Intérêt des antibiotiques nouveaux et des données du laboratoire.
XXXème Congrès français de Médecine, Alger, 1955.

MARTIN R., CHABBERT Y., SUREAU B., CAYLA
A propos de 2 endocardites lentes à streptocoque traitées par la pénicilline orale.
Presse Médicale, 64, n° 73, 13 oct. 1956, 1655-58.

MARTIN R., SUREAU B., CHABBERT Y., MARTIN L.
Guérison par la novobiocine d'une endocardite à staphylocoque rebelle aux autres antibiotiques.
Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hôp. 7 déc. 1956, n° 31, 144-51.

MARTIN R., CHABBERT Y., SUREAU, MARTIN L, HORNET J.
Intérêt et valeur du laboratoire dans la conduite du traitement de l'endocardite subaiguë à streptocoques.
XXXIème Congrès de Med. de Paris 1957, pp. 139-196, Masson.

MARTIN R., CHABBERT Y., SUREAU B.
Intérêt de l'étude de l'action bactérienne des associations d'antibiotiques dans la conduite du traitement des endocardites bactériennes subaiguës.
Congrès Int. de Cardiologie, Bruxelles, 1958, 210-228.

MARTIN R., CHABBERT Y.A., SUREAU B., MARTIN L.
Intérêt et valeur du laboratoire dans la conduite du traitement des endocardites à streptocoques.
Presse Méd. 17, 4 av. 1959, 667-677.

MORNET J.
Contribution à l'étude des récidives de la maladie d'Osler.
Thèse Paris 1958, n° 487.

MORGAN
Progrès en clinique; l'endocardite infectieuse à l'ère antibiotique - les complications tardives.
Circulation, Mai 1959, 19, n° 5, 746-750.

MOUQUIN
Endocardites malignes.
E.M.C., 1962, 11009 A 10.

RABINOVITCH S., EVANS J., SMITH I.M., JANUARY L.E.
A long term view of bacterial endocarditis. 337 cases 1924 to 1963.
Ann. Intern. Med. 1965, 63, 185-198.

RAPER A.J. et Coll.
Observations de l'Hôpital général de Massachusetts (endocardite)
New Engl. J. Med. 273, 267-276, 29 juillet 1965 et 272; 1175-1183.
3 juin 1965.

SHELDON W.H. et GOLDEN A.
Abcesses of the valve rings of the heart : a frequent but not well recognized complication of acute bacterial endocarditis.
Circulation, 4, 1, 1951.

THIVOLLET J.
Evolution et thérapeutique actuelle de l'endocardite infectieuse à propos de 82 observations personnelles.
Thèse, Lyon, 1955.

TUMULTY J.
Antibiotic therapy of bacterial endocarditis.
Am. Heart J. 64 : 117, 1962.

TOUROFF A.S.W. et VESELL H.J.
Subacute strept. viridans endocarditis complicating patent ductus arteriosus.
J.A.M.A., 115, 1270-1940.

VANACE P.
Bacterial endocarditis.
Nat. Conf. Cardiov. Dis. 2, 210-211, 1964.

VOGLER W.R. et DORNEY E.R.
Bacterial endocarditis in congenital heart disease.
Am. Heart J. 64, 198, 1962.

WAHL R.

Notions générales sur les streptocoques aérobies pathogènes.
Vie Méd. Mars 1958.

Les épreuves dites "biochimiques pour l'identification des streptocoques.
Ann. de l'Institut Pasteur, 1956, I, 91, 247-279.

WEIMBERG A.N.

Bacterial endocarditis.
Nat. Conf. Disc. 501-504, 1964.

WALLACE, GLASS, LUKASK, ANGUST

Distinctive nature of bacterial endocarditis in patients over 1950.
Geriatrics, 11, 35-38, janvier 1956.

Bacterial endocarditis in aged.
Ann. Int. Med. 42, 1206-1213, juin 1955.

*
* *

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18 - 93
535 : 18 - 62